

Статус

прекратил действие, но может быть восстановлен (по данным на 07.02.2005)

(11) Номер публикации

2162819

(13) Вид документа

C2

(14) Дата публикации

2001.02.10

(19) Страна публикации

RU

(21) Регистрационный номер заявки

99100149/04

(22) Дата подачи заявки

1999.01.05

(24) Дата начала действия патента

1999.01.05

(46) Дата публикации формулы изобретения

2001.02.10

(516) Номер редакции МПК

7

(51) Основной индекс МПК

C01B31/02

(51) Основной индекс МПК

C07F9/10

(52) Дополнительные индексы МПК

A61P3/00

Название

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ

(56) Аналоги изобретения

YOKO NAKAJIMA YAMAKOSHI ETAL. "Solubilization of Fullerenes into Water with PVP Applicable to Biological Tests", J.CHEM. SOC., 1994, p. 517. JP 07-247273 A, 26.09.1995. YI- ZHONG AN, GEORGE A.ELLIS ETAL, "A Methodology for the Reversible Solubilization of Fullerenes", J. ORG. CHEM. 1995, 60, p. 6353 - 6361. RU 2119449 C1, 27.09.98.

(71) Имя заявителя

Тверской государственный технический университет

(72) Имя изобретателя

Максимова Н.С.

(72) Имя изобретателя

Стрелец Е.В.

(72) Имя изобретателя

Сульман Э.М.

(73) Имя патентообладателя

Тверской государственный технический университет

(98) Адрес для переписки

170026, г.Тверь, наб. А. Никитина 22, ТГТУ, патентный отдел

BEST AVAILABLE COPY

Извещения об изменении правового статуса

Документ

В формате PDF

Пояснение

Досрочное прекращение действия патентов РФ из-за неуплаты в установленный срок пошлин за поддержание патента в силе

Дата публикации бюллетеня

2005.01.10

№2162819. Реферат

Изобретение относится к органической химии, а именно к химии фуллеренов. Способ получения водорастворимых производных фуллеренов включает смешивание предварительно растворенных в органическом растворителе фуллеренов с полимерной матрицей в хлороформе, выпаривание смеси под вакуумом до полного удаления растворителей, растворение полученного комплекса в фосфатно-солевом буфере (рН 7,4 - 7,6) с последующей обработкой продукта ультразвуком, при этом в качестве водорастворимой полимерной матрицы используются мембранные кефалины, которые отличаются от других фосфолипидов способностью растворяться как в воде, так и в органических растворителях. Технический результат - улучшение характеристик водных растворов фуллеренов, выражающиеся в увеличении стабильности суспензии при хранении, улучшении мембранотропности фуллереновых комплексов, их способности к оподеструкции и биотрансформации в клетке. 3 з.п. ф-лы, 2 ил.

№2162819. Описание

Изобретение относится к органической химии, а именно к химии фуллеренов.

Изобретение может быть использовано в фармакологии и микробиологии, в частности для создания липофильных, мембранотропных лекарственных препаратов с улучшенными характеристиками процесса транспорта этих соединений в клетку, и для защиты мембран от различных химических, физических и биологических факторов. Это может привести к созданию нового класса лекарственных препаратов.

Известен способ получения физиологически активных производных фуллеренов, обладающих гидрофильными свойствами, заключающийся в химической модификации фуллеренов; при этом проводят реакцию между фенилгидразином и фуллеренами (C_{60} , C_{70}) в присутствии триэтиламина (JP N 07247273, C 01 B 31/02).

Недостатком этого метода является то, что вещества, используемые для химической модификации фуллеренов, являются продуктами органического синтеза, следовательно, можно ожидать возникновения аллергической реакции. С другой стороны, значительно затрудняется транспорт в клетку молекул *p*-метоксибензальдегидфенилгидразон-1,3-диил фуллерена из-за громоздкой пространственной структуры.

Наиболее близким по технической сущности является способ получения водорастворимых комплексов фуллеренов с поливинилпирролидоном (ММ 10000), включающий смешивание предварительно растворенных в органическом растворителе - толуоле фуллеренов с раствором поливинилпирролидона, служащего полимерной матрицей, в хлороформе, выпаривание смеси под вакуумом до полного удаления растворителей, растворение полученного комплекса в воде с последующей обработкой продукта ультразвуком с целью увеличения степени

дисперсности суспензии (Yoko Nakajima Yamakoshi et al. Solubilization of Fullerenes into Water with PVP Applicable to Biological Tests. J. Chem. Soc., 1994, p.517).

Этот способ имеет ряд недостатков, среди которых токсичность используемых реагентов, необходимость дополнительной очистки конечных продуктов.

Поливинилпирролидон является продуктом органического синтеза, следовательно, в рамках биологических исследований появляется необходимость дополнительного токсикологического и аллергологического контроля.

Задачей, решаемой в предлагаемом изобретении, является получение комплексов фуллеренов на основе кефалинов, способных растворяться в воде, обладающих улучшенными характеристиками процесса транспорта этих соединений в клетку.

Технический результат - улучшение характеристик водных растворов фуллеренов, выражающееся в увеличении стабильности суспензии при хранении, улучшении мембранотропности фуллереновых комплексов, их способности к биодеструкции и биотрансформации в клетке.

Поставленная задача достигается тем, что в способе получения водорастворимых производных фуллеренов, включающем смешивание предварительно растворенных в органическом растворителе фуллеренов с полимерной матрицей в хлороформе, выпаривание смеси под вакуумом до полного удаления растворителей, растворение полученного комплекса в воде с последующей обработкой продукта ультразвуком, в качестве водорастворимой полимерной матрицы используются мембранные кефалины, которые отличаются от других фосфолипидов способностью растворяться как в воде, так и в органических растворителях. Кефалины являются естественными компонентами клеток животных и человека. Согласно изобретению, растворение комплексов на завершающем этапе проводят в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4-7,6).

Способ получения водорастворимых фуллеренов осуществляется по следующей схеме. Весь процесс проводится в изолированном боксе в атмосфере азота. Для создания азотной атмосферы герметично закрытый бокс продувается газом в течение 30-50 минут. Навеску фуллеренов растворяют в бензоле (плотность 0,879 г/см³) в колбе с притертой крышкой. Процесс проводят при комнатной температуре, перемешивая (вручную) содержимое колбы до тех пор, пока не достигнуто полное растворение фуллеренов. К полученному раствору фуллеренов приливают хлороформ, в котором предварительно растворена навеска кефалинов. Содержимое колбы перемешивается (вручную). Затем проводят выпаривание смеси под вакуумом в течение 1-3 часов.

Выбор бензола в качестве растворителя для фуллеренов позволяет проводить эту стадию при температуре, которая не вызывает деструкции компонентов реакции. Повышение температуры ведет к разрушению комплекса. Снижение температуры значительно увеличивает продолжительность процесса на этой стадии, причем велика вероятность того, что не будет достигнуто полное удаление растворителей, что окажет негативное влияние на качество продукта.

Полученный комплекс растворяют в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4-7,6).

Растворение проводят при комнатной температуре. Буфер применяется с целью дальнейшего использования полученного комплекса фуллеренов в биологических исследованиях, где требуется строгое соблюдение уровня кислотности среды.

Выбранный интервал pH среды является нормой для биологических систем.

Окончательную обработку водной суспензии фуллеренов проводят ультразвуком с частотой 22 кГц, интенсивностью 10-60 Вт/см² в течение 30-60 секунд. Обработка ультразвуком на последней стадии процесса позволяет увеличить степень дисперсности суспензии, а следовательно, продлить срок хранения, что крайне важно для фармацевтических препаратов. При этом, уменьшение интенсивности

ультразвуковой обработки приводит к необходимости увеличения времени воздействия, следовательно, к дополнительным затратам времени и энергии. При увеличении интенсивности озвучивания происходит разогревание обрабатываемой жидкости и сильное вспенивание, что приводит к деструкции кефалинов и снижению стойкости суспензии.

Концентрация кефалинов в реакционной смеси определена экспериментально. При уменьшении этой величины происходит высаливание фуллеренов из раствора - выпадение черного осадка частиц фуллеренов. Увеличение же концентрации кефалинов (более 50 мг/мл) нецелесообразно и неэкономично.

Окончательный продукт представляет собой стойкую суспензию коричневого цвета, не расслаивающуюся при длительном хранении (более 14 дней) при комнатной температуре. Суспензии хранят в стекле под резиновыми пробками, под азотом. Хроматографический анализ показал, что в воде этот комплекс является стабильным.

Получение водорастворимых производных фуллеренов путем смешивания растворов фуллеренов (в бензоле) и кефалинов (в хлороформе), выпаривания смеси под вакуумом и растворения полученного комплекса в фосфатно-солевом буфере (pH 7,0-7,6) с последующей обработкой ультразвуком с частотой 22 кГц, интенсивностью 10-60 Вт/см² в течение 30-60 секунд является новым по сравнению с прототипом.

Проведение процесса получения водорастворимых производных фуллеренов при описанных выше условиях позволяет получать конечный продукт с улучшенными характеристиками раствора, выражающимися в увеличении стабильности суспензии при хранении, улучшении мембранотропности фуллереновых комплексов, их способности к биодеструкции и биотрансформации в клетке.

Для пояснения способа получения водорастворимых производных фуллеренов приведены чертежи, где на фиг. 1 представлена установка, используемая на 1-4 стадиях процесса; на фиг. 2 - установка для ультразвуковой обработки.

Установка (фиг. 1) представляет собой изолированный бокс, состоящий из корпуса 1 с двумя отверстиями 4. На внешние выступающие края отверстий 4 надевают рукава для обеспечения работы внутри бокса. Через штуцер 2 внутрь корпуса 1 подается азот из баллона 5. Через штуцер 3 осуществляется выход вытесняемого азотом воздуха. Баллон 5 снабжен редуктором 6 для регулирования подачи азота внутрь корпуса 1.

Для проведения процесса получения водорастворимых производных фуллеренов внутрь корпуса 1 помещают колбы с навесками реагентов и растворители.

Герметично закрывают отверстия 4 и продувают бокс азотом в течение 30-50 минут. После этого начинается пятистадийный процесс.

На первой стадии навеску фуллеренов (0,8 мг) растворяют в 1 мл бензола (плотность $0,879 \text{ г/см}^3$) в колбе с притертой крышкой. Процесс проводят при комнатной температуре, перемешивая (вручную) содержимое колбы до тех пор, пока не достигнуто полное растворение фуллеренов.

На второй стадии к полученному раствору фуллеренов приливают 2 мл хлороформа, в котором предварительно растворена навеска кефалинов (100 мг). Содержимое колбы перемешивается (вручную). Смесь выдерживают в течение 10-20 минут при комнатной температуре.

На третьей стадии проводят выпаривание смеси под вакуумом при температуре 40-50°C. Продолжительность этой стадии 1-3 часа.

На четвертой стадии полученный комплекс растворяют в 2 мл фосфатно-солевого буфера (pH 7,0-7,6). Растворение проводят при комнатной температуре.

На пятой стадии проводят обработку водной суспензии фуллеренов ультразвуком с частотой 22 кГц, интенсивностью 10-60 Вт/см² в течение 30-60 секунд.

Установка для ультразвуковой обработки (фиг. 2) состоит из ультразвукового генератора 1 (УЗДН А), соединенного кабелем 2 с ультразвуковым излучателем 3.

На ультразвуковом излучателе 3 устанавливают коническую насадку 4, которую погружают в колбу 5 с суспензией фуллеренов.

Обработка проводится следующим образом: настраивается ультразвуковой генератор 1 по времени и интенсивности ультразвукового воздействия, в колбу с приготовленной суспензией помещают коническую насадку ультразвукового излучателя 4 и включают генератор 1.

Предлагаемый способ получения водорастворимых фуллеренов может иметь:

медицинское применение - для стимуляции процессов репарации тканей, поврежденных в результате повреждений, хирургических вмешательств и т.д.;

фармакологическое применение - создание новых лекарственных препаратов с улучшенными характеристиками транспорта в клетку;

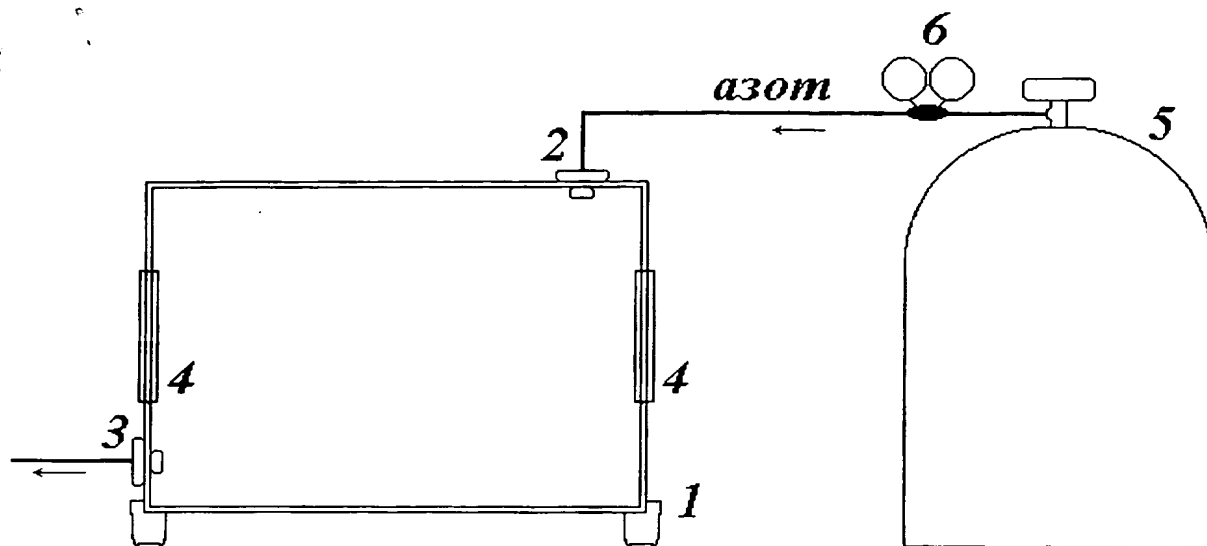
альтернативное применение вместо липосомных технологий доставки лекарственных веществ в ткани;

для создания антимикробных и противовирусных препаратов;

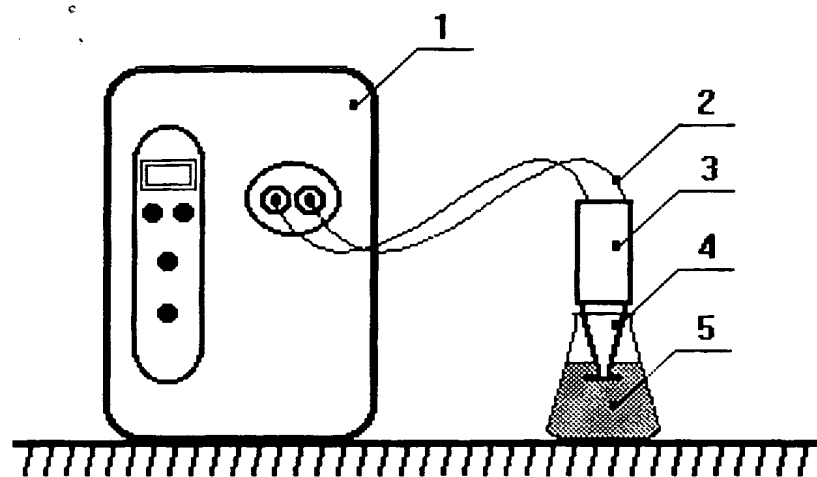
для создания способов защиты клеточных мембран от воздействия химических, биологических и физических факторов.

Предлагаемый способ может широко применяться как в лабораторном, так и в промышленном масштабе в фармакологии для приготовления липофильных,

мембранотропных биологически активных препаратов с улучшенными характеристиками процесса транспорта этих соединений в клетку и защиты мембран от различных химических, физических и биологических факторов.



Фиг. 1



Фиг.2

№2162819. Формула

1. Способ получения водорастворимых производных фуллеренов, включающий смешивание предварительно растворенных в органическом растворителе фуллеренов с полимерной матрицей в хлороформе, выпаривание смеси под вакуумом до полного удаления растворителей, растворение полученного комплекса в воде с последующей обработкой продукта ультразвуком, отличающийся тем, что в качестве полимерной матрицы для фуллеренов используют фосфолипиды природного происхождения - кефалины, при этом в качестве растворителя фуллеренов на первой стадии процесса используют бензол.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что для растворения комплекса фуллеренов используют водный фосфатно-солевой буфер (pH 7,4 - 7,6).
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что на заключительной стадии процесса раствор обрабатывают ультразвуком с частотой 22 кГц, интенсивностью 10 - 60 Вт/см² в течение 30 - 60 с.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что весь процесс проводят в атмосфере азота.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.